

ROYAUME DE BELGIQUE

657602

Classification Internationale:



Brevet mis en lecture le :

24-6-1965

N° 657.602

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES
ET DE L'ÉNERGIE

BREVET D'INVENTION

Le Ministre des Affaires Economiques et de l'Energie,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle ;

Vu le procès-verbal dressé le 24 décembre 1964 à 15 h. 10

du Service de la Propriété industrielle ;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite: SINCOREP S.A.,

24 rue de Romont, Fribourg (Suisse),

repr. par les Bureaux Vander Haeghen à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Procédé de stabilisation de catalase et composition thérapeutique à base de catalase stabilisée, qu'elle déclare avoir fait l'objet de deux demandes de brevet déposées en France le 8 janvier 1964.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeure joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 24 juin 1965

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur Général,

J. HAMEL

YP/CF
DOSSIER N° 698/64

B.38.514
TO.

657602

MEMOIRE DESCRIPTIF
déposé à l'appui d'une demande de
BREVET D'INVENTION
formée par la société dite:
SINCREP S.A.

pour:

" Procédé de stabilisation de catalase et composition thérapeutique à base de catalase stabilisée ".

Priorité de deux demandes de brevet déposées en France
le 8 janvier 1964 sous le n° P.V.959.674 et sous le n°
P.V. 959.675.

La présente invention est relative à un procédé de stabilisation de la catalase et à des compositions thérapeutiques contenant de la catalase stabilisée.

On sait que la catalase est un enzyme à action peroxydase très répandu dans la nature et qui se trouve en quantité plus ou moins importante dans tous les tissus humains et animaux.

La plus grosse difficulté rencontrée dans l'utilisation thérapeutique de la catalase est le fait que cet enzyme doit alors être purifié et que sous forme purifiée il est extrêmement labile.

La catalase utilisée jusqu'à présent en thérapeutique est, en effet, particulièrement sensible aux variations de température: détruite par la chaleur, comme tous les principes enzyma-

tiques, la catalase est aussi sensible aux basses températures, ce qui est un fait assez exceptionnel.

La catalase est également très sensible à l'action des rayons lumineux parmi lesquels les fractions violette et ultraviolet

5 violet de spectre sont les plus agressives.

La catalase est sensible aussi à de très nombreuses agressions chimiques mêmes mineures, en particulier on a décelé que le contact du verre, même du verre neutre, provoque une destruction progressive mais incontestable de l'activité enzymatique.

De plus, des essais de conservation de la catalase à l'abri de modifications de températures (en laissant le produit entre +5 et +10 degrés centigrades), en le laissant à l'abri de toute lumière, en le conservant en flacons de verre neutre siliconés et sous atmosphère d'un gaz neutre ont montré que

15 l'enzyme subit malgré toutes ces précautions, une dégradation qui provoque en 45 à 60 jours, selon les lots, une chute de 50% de l'activité enzymatique.

Un autre fait très important est que cette destruction de l'activité enzymatique se produit non seulement lorsque la catalase est conservée sous forme de solution, mais aussi lorsqu'elle est conservée sous forme sèche.

20

Cette fragilité de l'enzyme rend difficilement utilisables ses propriétés thérapeutiques.

En effet, la sensibilité du produit aux basses températures, sensibilité qui a paru plus nette vers -20 degrés centigrades, rend très délicates les opérations de lyophilisation, procédé qui par ailleurs semble être le mieux adapté à la conservation des drogues de ce type.

25

De plus, la sensibilité à la lumière oblige à effectuer dans le noir ou dans une lumière rouge très faible toutes les opérations de fabrication (mise en solution, répartition, lyophilisation, bouchage, capsulage, étiquetage et mise en boîtes)

30

ce qui rend nécessaire l'utilisation de locaux spéciaux où le travail est rendu pénible et où la qualité de ce travail souffre incontestablement du fait que les techniciens travaillent "en aveugles".

- 5 En outre, la législation pharmaceutique de certains pays interdisant, pour les produits injectables, l'utilisation de ver-
rierie opaque aux rayons lumineux, il est impossible de protéger
la catalase contre l'action nocive de la lumière au moment de
l'utilisation thérapeutique. La recommandation d'utiliser le fla-
con aussitôt sorti de sa boîte et celle de refermer les boîtes
10 aussitôt après usage n'est pas toujours strictement suivie.

La présente invention a pour but de remédier aux inconvé-
nients ci-dessus et de fournir un procédé permettant de stabiliser
la catalase contre les agents de destruction du pouvoir enzyma-
tique.

- 15 Ce procédé suivant l'invention est caractérisé en ce qu'on
ajoute à la catalase une quantité stabilisante d'un hexol.

Suivant une autre caractéristique de l'invention, ledit
hexol est ajouté à la catalase à un stade quelconque de la prépa-
ration de celle-ci.

- 20 Suivant encore une autre caractéristique de l'invention
l'hexol est ajouté à la catalase sous forme d'une solution.

La présente invention a également pour objet une nouvelle
composition thérapeutique à base de catalase, caractérisée en ce
qu'elle comprend, à titre de principe actif, de la catalase sta-
25 bilisée par un hexol.

Dans la composition, le principe actif est avantageusement
associé à un véhicule thérapeutiquement administrable. Il est de
préférence utilisé sous forme lyophilisée.

- La catalase entrant dans la composition thérapeutique est
30 stabilisée par addition d'un hexol au cours de sa préparation, une
certaine quantité de cet hexol restant présente avec la catalase
dans le principe actif formant ainsi une composition présentant

d'une part une très grande stabilité in vitro contre les agents habituels de destruction de l'activité enzymatique de la catalase, et d'autre part une plus grande stabilité in vivo grâce à quoi le principe actif possède, comme on le verra ci-après, des propriétés thérapeutiques que l'on ne connaissait pas à la catalase seule, tout en lui conservant les propriétés thérapeutiques habituelles connues de cette même catalase.

D'autres caractéristiques de l'invention apparaîtront au cours de la description qui va suivre,

Comme on le sait, la préparation de la catalase pour applications thérapeutiques comprend plusieurs stades, à savoir :

- 1) l'extraction de la catalase brute à partir d'un organe animal tel que le foie;
- 2) préparation d'une catalase purifiée à partir de la catalase brute;
- 3) préparation d'une solution aqueuse de catalase purifiée et éventuellement lyophilisation de cette solution pour obtenir une catalase lyophilisée, ou cristallisation à partir de ladite solution.

Etant donné qu'il convient surtout de stabiliser la catalase sous la forme utilisable en thérapeutique, il peut être suffisant d'ajouter l'hexol au cours de la préparation de la solution aqueuse de catalase purifiée, cette dernière pouvant par ailleurs être préparée par la technique classique. On obtient ainsi une stabilisation satisfaisante soit de la solution elle-même en vue d'une utilisation directe, soit de la catalase lyophilisée ou cristallisée, qui sera préparée à partir de cette solution contenant ledit hexol. L'invention vise donc l'addition de l'hexol à ce stade.

Cependant, la Demanderesse a découvert qu'il était avantageux d'introduire l'hexol à un stade antérieur de la préparation de la catalase et de préférence dès le premier stade de

- l'extraction de la catalase brute à partir du tissu animal. Si l'on opère de cette manière, en effectuant par exemple l'extraction avec une solution aqueuse contenant un hexol, on obtient un rendement en catalase brute très supérieur à celui obtenu par l'extraction normale à l'eau exempte d'hexol. Ce rendement peut, dans certains cas, être doublé ou même davantage. Ceci est dû probablement au fait que le stabilisant empêche la destruction d'une partie importante de l'enzyme qui se produit habituellement au cours de cette première extraction.
- Si l'on opère de cette façon, il est nécessaire de s'assurer qu'au cours des opérations successives ultérieures de la préparation de la catalase, il subsiste en présence de celle-ci une quantité suffisante d'hexol pour assurer la stabilisation de la catalase finale et il peut alors être nécessaire de rajouter de l'hexol pendant ces stades ultérieurs afin d'assurer une teneur suffisante en hexol dans la forme définitive de la catalase (solution, cristaux, ou poudre lyophilisée).

- La quantité d'hexol qui est nécessaire pour assurer une bonne stabilisation de la catalase contre les agents de destruction varie suivant l'hexol utilisé; elle est en général comprise entre une teneur correspondant à 5 g d'hexol par litre de solution de catalase contenant 100 millions d'unités Beers et Sizer de l'enzyme et une teneur correspondant à 50 g d'hexol dans la même solution, ce qui correspond à peu près à 50 mg à 500 mg d'hexol par million d'unités de catalase. Une teneur de 100 à 200 mg de stabilisant par million d'unités dans la solution donne habituellement des résultats très satisfaisants. Etant donné que le pouvoir stabilisant varie quelque peu d'un hexol à l'autre, il est nécessaire de modifier les quantités de celui-ci en fonction de ce pouvoir. Des quantités plus élevées que celles indiquées ci-dessus sont utilisables, mais sans grand intérêt pratique. Il faut tenir compte également pour la limite supérieure de la toxicité

cité éventuelle de l'hexol utilisé.

Par hexol, on entend plus particulièrement dans la présente demande, les hexols à six atomes de carbone et notamment ceux qui proviennent de la réduction de sucres, tels que le mannitol, le dulcitol, le sorbitol, l'inositol, etc.. Le mannitol est particulièrement intéressant en raison de sa forte action stabilisante et son absence de toxicité.

La présence de l'hexol dans la catalase stabilisée peut être aisément décelée par des réactions chimiques caractéristiques qui ne sont pas nécessairement les mêmes pour tous les hexols utilisables.

On donnera ci-dessous, à titre purement illustratif et non limitatif, deux exemples de telles caractérisations,

EXEMPLE I : Caractérisation du mannitol, dulcitol et sorbitol.

On dissout une quantité de principe actif contenant 250.000 unités d'activité catalasique dans 10 ml d'eau distillée; on porte cinq minutes au bain-marie bouillant. Après refroidissement, on filtre sur papier et on obtient une solution A, à partir de laquelle on fait les essais d'identification suivants:

1) A un ml de la solution A on ajoute un ml du réactif I suivant dans un tube à hémolyse. Il apparaît un précipité blanc.
Réactif I :

NO_3H concentré	2 ml
NO_3Ag à 10%	2 ml
KIO_4 à 2%	25 ml

2) A un ml de la solution A on ajoute un ml de l'acide périodique ainsi obtenu :

Périodate de potassium	4 g
Acide sulfurique à 16% q.s.p. 1.000 ml	

On agite et après cinq minutes de repos on ajoute un ml de chlorure stanneux ainsi préparé :

Chlorure stanneux 23,5 g
 Acide chlorhydrique fumant 50 ml
 Eau q.s.p. 1000 ml

Puis on ajoute deux ml de réactif de Schiff. Une coloration bleu pâle se développe lentement. Cette coloration se développe plus rapidement à chaud.

Si ces deux réactions sont positives, on peut conclure à la présence de mannitol, dulcitol, sorbitol ou autre hexol apparenté dans le principe actif.

10 EXEMPLE II . - Caractérisation de l'inositol.

On dissout une quantité de principe actif correspondant à 500.000 unités de catalase dans 2 ml d'acide nitrique fumant. On chauffe cette solution jusqu'à dessiccation et apparition d'une masse jaunâtre boursouflée. On reprend le résidu par 10 ml d'eau distillée et on obtient une solution A.

15 1°) Réaction au nitroprussiate de sodium :

A 1 ml de la solution A, on ajoute deux gouttes de lessive de soude. Il apparaît une coloration rouge par légère agitation.

On ajoute alors 5 gouttes d'une solution aqueuse fraîchement préparée de nitroprussiate de sodium à 10 p. 100. On agite légèrement et on ajoute de l'acide acétique glacial jusqu'à réaction acide au tournesol.

Il se développe à chaud une coloration bleu-vert. Après 1 h. de repos il se forme un précipité bleu.

25 2°) Réaction à l'acétate de baryum :

A 2 ml de la solution A, on ajoute 4 ml d'une solution d'acétate de baryum à 5 p. 100. Après 2 minutes au bain marie bouillant, il se développe une coloration rouge et il se forme un précipité rouge.

30 Les exemples non limitatifs suivants sont donnés à titre d'illustration de l'invention.

EXEMPLE III . -

1 kg de foie de bœuf homogénéisé est broyé avec un litre d'une solution aqueuse de mannitol à 1 %. On ajoute 4/10

du volume du broyat obtenu en acétone. On filtre; on précipite le filtrat en ajoutant lentement et sous agitation continue 1/4 de son volume d'acétone. On centrifuge et on sèche le produit obtenu qui est de la catalase brute contenant une certaine quantité de mannitol.

On redissout la catalase brute dans de l'eau contenant 1% de mannitol, de manière à avoir une concentration de catalase de 100 millions d'unités par litre de solution. On élimine l'insoluble, on dialyse le surnageant en vérifiant que le titre en mannitol ne tombe pas au-dessous de 1% dans la solution. On rajoute du mannitol si nécessaire. Après 48 heures de dialyse, la catalase précipite; on la redissout dans une solution tampon à pH 7,3 que l'on conserve à 4°C. La catalase précipite peu à peu sous forme cristalline. Cette catalase purifiée, stabilisée, est alors dissoute dans une solution aqueuse à 1% de mannitol à raison de 100 millions d'unités par litre de solution et elle est alors lyophilisée. On obtient ainsi le principe actif du médicament de l'invention sous forme lyophilisée.

Pour illustrer les propriétés de stabilité in vitro du principe actif, on a procédé à un certain nombre d'essais où celui-ci est soumis à l'action de différents agents de destruction de la catalase utilisée antérieurement en thérapeutique. Quelques uns de ces essais sont décrits dans les exemples suivants.

25 EXEMPLE IV. -

On a préparé des solutions aqueuses de principe actif qui contenaient 200.000 unités Beers et Sixer de catalase et 1% en poids de mannitol. La stabilité fut étudiée d'abord en maintenant les flacons à une température de 5°C, à l'abri de la lumière et dans des flacons de verre non siliconés. Les résultats sont donnés dans le Tableau I ci-après :

TABLEAU I

Temps	Solution témoin	Mannitol
0	200.000	200.000
12 h.	172.000	200.000
24 h.	126.000	200.000
48 h.	96.000	200.000
72 h.	82.000	200.000
4 jours	79.000	200.000
5 jours	76.000	200.000
6 jours	71.000	200.000
7 jours	63.000	198.000
9 jours	64.000	198.000
11 jours	67.000	195.000
13 jours	61.000	193.000
15 jours	57.000	193.000

La solution témoin ne contient que de la catalase purifiée sans mannitol.

La lecture de ce tableau montre qu'alors que la solution témoin présente une chute de titre supérieure à 50% en 48 heures, la solution de principe actif garde un titre invariable pendant 6 jours, puis présente une baisse du titre lente et progressive.

Dans un deuxième temps, on a procédé à la même étude en exposant les flacons à la lumière. Les chutes de titres furent encore plus rapides pour les flacons témoins, mais similaires aux précédentes pour les flacons contenant le principe actif.

EXEMPLE V. -

On a étudié la stabilité du principe actif lyophilisé.

On a lyophilisé deux solutions titrant 100.000 unités Beers et Sizer de catalase par ml, l'une contenant 1 % de mannitol

l'autre ne contenant pas de mannitol, en répartissant 0,25 ml par flacon, et on a obtenu les résultats suivants :

TABLEAU II

5	Après la lyophilisation	Titre par flacon	
		Catalase seule	Principe actif de la composition de l'invention
10	immédiatement après	21.600	25.000
	1 semaine après	18.200	25.000
	2 semaines après	17.600	25.000
	1 mois après	13.400	25.000
	2 mois après	11.800	25.000
	6 mois après	8.200	25.000
	12 mois après	6.100	25.000

15 Cette expérience a été faite en conservant les flacons à température constante de 5°C et à l'abri de la lumière.

EXEMPLE VI. -

On a préparé des flacons de principe actif comme à l'exemple V.

20 On a conservé les flacons à la température ambiante qui, au cours de cette expérience, a varié entre 18 et 30°C, et on a constaté une chute un peu plus rapide du titre sur les flacons témoins, mais une conservation aussi bonne des flacons de principe actif qu'au cours de l'expérience de l'Exemple V.

25 EXEMPLE VII. -

On a préparé des flacons comme à l'exemple V et on a étudié l'action de la lumière sur le principe actif qu'ils contenaient.

Le tableau III donne les résultats obtenus.

657602

TABLEAU III

		Titre par flacon	
		Principe actif de	
		Catalase seule	la composition de l'invention
5	Avant le début de l'expérience	21.800	25.000
	après 1 h.	20.600	25.000
	après 2 h.	18.700	25.000
	après 4 h.	12.200	25.000
10	après 8 h.	8.100	25.000

L'exposition des flacons a été faite à la lumière du jour normale dans un local bien éclairé par un jour sans nuage. Des cellules photoélectriques ont permis de vérifier que tous les flacons subissaient le même éclairage.

15 De ce qui précède et d'autres essais effectués, il ressort que, par la mise en oeuvre du procédé de l'invention, on obtient;

- une conservation totale de solutions de catalase stabilisée pendant au moins 6 jours aussi bien à la lumière du jour qu'à l'abri de la lumière;

20 - la possibilité de procéder sans chute de titre aux opérations de lyophilisation à la lumière normale;

- la possibilité de conserver pendant au moins 12 mois des flacons lyophilisés sans chute de titre alors que des flacons d'une même catalase lyophilisée sans stabilisant, dans les mêmes conditions, présentent alors une chute de titre de plus de 70%;

25 - la possibilité d'exposer à la lumière du jour pendant au moins 8 heures des flacons lyophilisés sans chute de titre.

On donnera ci-après quelques résultats d'essais toxicologiques effectués sur la catalase stabilisée (l'hexol est le mannitol) :

30

I. - Toxicité aiguë :

a) Chez la souris : des doses correspondant à 2.400.000 unités d'activité catalasique/kg administrées par voie intrapéritonéale n'ont pas permis de déceler de symptômes de toxicité.

5 b) Chez le rat : le principe actif a été administré par voie intra-musculaire, à la dose de 1.500.000 unités d'activité catalasique/kg. Les animaux n'ont manifesté aucun trouble visible.

c) Chez le lapin :

10 1) par voie endoveineuse : la dose de 30.000 unités/kg a été parfaitement tolérée,

2) par voie rectale : la dose de 600.000 unités/kg a été également parfaitement tolérée par l'animal d'expérience,

3) par voie buccale : la dose de 3.500.000 unités n'a
15 provoqué aucun symptôme d'intoxication.

II. - Toxicité chronique :

a) Chez le cobaye :

- par voie intra-musculaire : la dose de 25.000 unités par cobaye de 400 g environ, administrée tous les jours pendant
20 70 jours, a été parfaitement tolérée.

b) Chez la souris : une dose quotidienne^c de 1.200.000 unités/kg administrée pendant 60 jours, par voie intra-musculaire, a été parfaitement tolérée.

c) Chez le lapin :

25 1) par voie intra-musculaire : la dose de 50.000 unités/kg, administrée pendant 80 jours, a été parfaitement tolérée;

2) par voie rectale : la dose de 100.000 unités/kg a été parfaitement tolérée pendant 70 jours;

3) par voie buccale : la dose de 120.000 unités/kg
30 administrée pendant 92 jours, a été parfaitement tolérée.

III. - Tolérance locale et générale :

La tolérance locale et générale du principe actif aussi

bien dans l'étude de la toxicité aigue que dans celle de la toxicité chronique, s'est avérée très satisfaisante.

Les propriétés pharmacologiques de la catalase stabilisée sont à peu près identiques à celles de la catalase seule.

- 5 La composition thérapeutique de l'invention est utilisable non seulement dans les applications connues de la catalase, telles que le traitement de l'hypercholestérolémie et de l'uricémie par exemple, mais encore elle présente des propriétés thérapeutiques absolument nouvelles que ne possède pas la catalase à usage thérapeutique connue.

- 10 Parmi ces applications nouvelles, on citera le traitement des arthroses, des hépatites et des lipomatoses.

- La composition est administrable par voie parentérale ou rectale, à des doses qui, compte tenu de l'absence de toxicité
- 15 du principe actif, varient largement suivant le cas à traiter.

- Elle peut être présentée sous forme de solutions injectables conditionnées en ampoules contenant chacune 25.000 unités Beers et Sizer de catalase, ou bien en suppositoires contenant chacun 200.000 unités de catalase, le principe actif étant associé aux véhicules appropriés à ces formes pharmaceutiques, ces doses n'étant citées qu'à titre indicatif non limitatif.

- Pour illustrer les propriétés thérapeutiques de la composition de l'invention, on donnera ci-après, à titre d'exemples, quelques observations cliniques (les formes pharmaceutiques et
- 25 doses unitaires sont celles décrites ci-dessus).

I. - Troubles du métabolisme de l'acide urique :

1^{re} Observation : Mme GR. Céline - 65 ans

- diagnostic clinique : algies précordiales - bourdonnements d'oreilles, hypercholestérolémie, hyperuricémie;

- 30 - traitement à la composition de l'invention sous forme injectable : 41 injections intra-musculaires en 5 mois.

Tolérance : excellente

Nette amélioration fonctionnelle.

- Bilan biologique :

Avant traitement : cholestérol = 3,50

lipides totaux : 9,60 ; uricémie : 71

Après traitement : cholestérol = 3,22

5 lipides totaux : 8,30 ; uricémie : 54

Conclusion : Amélioration fonctionnelle remarquable

Bons résultats biologiques.

2° Observation : M. FR. Georges - 52 ans

- Diagnostic clinique : Goutte.

10 - Traitement à la composition de l'invention :

30 injections intra-musculaires en 2 mois, puis

20 suppositoires pendant 1 mois.

- Bilan biologique :

Avant traitement : uricémie : 120

15 Après traitement injectable : uricémie : 72

Après traitement rectal : uricémie : 45

- Conclusion : tolérance excellente - suppression des
crises de goutte - bonne amélioration biologique.

3° Observation : Mme PI. Rolande - 58 ans

20 - Diagnostic : myo-coronarite associée à hyperuricémie.

- Traitement : 47 injections intra-musculaires de la composition de l'invention en 2 mois. Excellente tolérance.

- Bilan biologique :

Avant traitement : cholestérol : 4,00 g

25 uricémie : 100

Après traitement : cholestérol : 3,40 g

uricémie : 65

Le taux d'uricémie est maintenu depuis 4 mois, à raison
d'une cure rectale (10 suppositoires par mois).

30 - Conclusion : bon résultat clinique subjectif
bon résultat biologique.

II. - Hépatites virales ictériques :

1° Observation : M. B. Melchior - 22 ans

- Diagnostic : hépatite ictérique.

5 - Traitement : 2 injections de la composition par jour,
pendant 15 jours.

- Bilan biologique :

Avant traitement : bilirubinémie : 64

Mac Lagan : 40; urée sanguine : 0,44

cholestérol : 1,45

10 Après traitement : bilirubinémie : 5

Mac Lagan : 24; Urée sanguine : 0,47

cholestérol : 2,05

- Conclusion : tolérance parfaite.

15 Très bon résultat clinique : après une semaine de traitement, disparition de l'asthénie, disparition presque complète de l'ictère. Après un mois de repos : le sujet est cliniquement guéri.

2° Observation : M. S. Jacques, 27 ans

20 - Diagnostic : hépatite ictérique survenue au décours
d'un syndrome grippal.

- Traitement : 2 injections de la composition par jour,
pendant 28 jours - une série de 10 suppositoires dans le mois
suivant .

- Bilan biologique :

25 Avant traitement : bilirubinémie : 100

Mac Lagan : 72; urée sanguine : 0,24

cholestérol : 1,65

Après traitement : bilirubinémie : 10

Mac Lagan : 18, urée sanguine : 0,30

30 cholestérol : 2,35.

.../...

III. - Arthrose :

1° Observation : M. A. Marius - 59 ans

- Diagnostic : coxarthrose bilatérale très évoluée.
- Traitement : 30 injections de la composition en 50 jours

5 + orthopédie médicale.

- Résultats : nette amélioration sur les phénomènes douloureux et sur l'importance fonctionnelle - Excellente tolérance.

2° Observation : Mlle L. Yvonne - 38 ans.

- Diagnostic : atteinte dorso-lombaire, surcharge pondérale
- 10 - Traitement : 25 injections en 40 jours + hygiène orthopédique.

- Résultats : bons sur les phénomènes douloureux - tolérance parfaite.

3° Observation : Mme D. Maria-Louise - 48 ans

- 15 - Diagnostic : gonarthrose légère, coxarthrose bilatérale, discarthrose L₃, L₄, L₄-L₅ et L₅-S₁.

- Traitement : 20 injections en 30 jours + 20 suppositoires en 30 jours.

- Résultats : amélioration des algies lombaires et des
- 20 gonalgies. Tolérance excellente.

IV. Lipomatoses :

Observation : M. FO. Jean - 60 ans

- Diagnostic : lipomatose de Laugier-Bensaude
- Traitement : une injection de la composition par jour

25 pendant 6 mois.

- Bilan biologique :

Avant traitement : cholestérol : 1,75

lipoprotéines α : 16,3 p.100

lipoprotéines β : 83,7 p. 100

30

Après traitement : cholestérol : 1,90

lipoprotéines α : 12,8 p.100

lipoprotéines β : 87,2 p.100

- Résultats cliniques : très bons. Ramollissement des masses lipomateuses qui ont diminué de volume et dont certaines ont disparu. Tolérance excellente.

Résultats maintenus per cure d'entretien : 10 suppositoires par mois, tous les mois.

Bien entendu l'invention n'est pas limitée aux modes de mise en oeuvre et de réalisation décrits qui n'ont été données qu'à titre d'exemple.

REVENDEICATIONS

1. - Procédé de stabilisation de la catalase, caractérisé en ce qu'on ajoute à la catalase une quantité stabilisante d'un hexol.

2. - Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que ledit hexol est ajouté à la catalase à un stade quelconque de la préparation de celle-ci.

3. - Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'hexol est ajouté à la catalase sous forme d'une solution.

4. - Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'hexol utilisé contient 6 atomes de carbone.

5. - Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que l'hexol est le mannitol.

6. - Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que l'hexol est le dulcitol, le sorbitol ou l'inositol.

7. - Procédé suivant la revendication 3, caractérisé en ce qu'on dissout la catalase dans une solution aqueuse de l'hexol.

8. - Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que ladite catalase est une catalase purifiée non stabilisée.

9. - Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que ladite catalase est une catalase purifiée préalablement stabilisée par un hexol au cours de sa fabrication.

10. - Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce qu'on lyophilise la solution aqueuse de catalase purifiée contenant ledit hexol.

5 11. - Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que ladite quantité stabilisante représente de 50 à 500 mg d'hexol par million d'unités Beers et Sizer de catalase.

12. - Procédé suivant la revendication 11, caractérisé en ce que ladite quantité stabilisante représente de 100 à 200 mg d'hexol par million d'unités de catalase.

10 13. - Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on effectue l'extraction de la catalase brute à partir des tissus animaux avec une solution aqueuse dudit hexol, on précipite et on isole une catalase brute de ladite solution, on dissout la catalase brute dans une seconde solution aqueuse de l'hexol,
15 on dialyse ladite seconde solution en maintenant la teneur en hexol dans la solution à une valeur stabilisante prédéterminée, on précipite une catalase purifiée de ladite seconde solution, on dissout la catalase purifiée dans une troisième solution aqueuse de l'hexol et on lyophilise ladite troisième solution pour obtenir
20 une catalase lyophilisée stabilisée.

14. - Composition thérapeutique, utilisable en particulier pour le traitement des arthroses, des hépatites, des lipomatoses, de l'uricémie et de l'hypercholestérolémie, caractérisée en ce qu'elle comprend, à titre de principe actif, de la catalase stabilisée par un hexol.
25

15. - Composition thérapeutique suivant la revendication 14 dans laquelle le principe actif est sous forme lyophilisée.

16. - Composition thérapeutique suivant la revendication 14 dans laquelle l'hexol contient six atomes de carbone.

30 17. - Composition thérapeutique suivant la revendication 16 dans laquelle l'hexol dérive d'un sucre.

657602

18. - Composition thérapeutique suivant la revendication 16, dans laquelle l'hexol est le mannitol.

19. - Composition thérapeutique suivant la revendication 16, dans laquelle l'hexol est le dulcitol, le sorbitol ou

5 l'inositol.

20. - Composition thérapeutique suivant la revendication 14, caractérisée en ce que la quantité d'hexol utilisée pour obtenir le principe actif est comprise entre 50 et 500 mg par million d'unités Beers et Sizer de catalase.

10

21. - Composition thérapeutique suivant la revendication 14, caractérisée en ce qu'elle est administrable par voie intra-musculaire ou rectale.

15

22. - Composition thérapeutique suivant la revendication 21, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous forme de solutions injectables ou de suppositoires dans lesquels le principe actif est associé aux véhicules pharmaceutiques appropriés.

BRUXELLES, le 24 décembre 1964
P. ^{re} *Sincrosp. SA*

P. F. A. VANDER MALCOTTE.

